

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

534

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles JAMET

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 20 juillet 1905 à Paris.

DIPHTÉRIES FRUSTES ET CACHÉES

DES

Voies Aériennes Supérieures chez l'Adulte

Sans Manifestations angineuses

Président : M. LEMAITRE, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNE

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1932

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles JAMET

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 20 juillet 1905 à Paris.

DIPHTÉRIES FRUSTES ET CACHÉES

DES

Voies Aériennes Supérieures chez l'Adulte

Sans Manifestations angineuses

Président : M. LEMAITRE, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1932

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GREGOIRE.
Physiologie.	Léon BINET
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TESSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE
	MULON.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. . .Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT. . .Physiologie.
 AUBERTIN.Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . .Pathologie médicale.
 SANNIE.Chimie biologique.
 BROCCQ.Pathologie chirurgicale
 BRULE.Pathologie médicale.
 CADENAT.Pathologie chirurgicale
 CATHALA.Pathologie médicale.
 CHABROL.Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. . . .Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie chirurgicale.
 DOGNON.Physique.
 DONZELOT.Pathologie médicale.
 ECALLE.Obstétrique.
 FEY.Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL.Bactériologie.
 GATELLIER.Pathologie chirurgicale
 GIROUD.Histologie.
 HARVIER.Pathologie médicale.
 HOVELACQUE. . . .Anatomie.
 HUTINEL.Pathologie médicale.
 JOANNON.Hygiène.
 LABBE (Henri). . .Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy). . .Pathologie médicale.
 Oto - rhino - laryngologie.
 HUGUENIN.Anatomie pathologique
 LEVEUF.Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. . .Neuro-psychiatrie.
 LIAN.Pathologie médicale.
 HAZARD.Pharmacologie.
 MILLOT.Histologie.
 MONDOR.Pathologie chirurgicale
 MOREAU.Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . .Pathologie chirurgicale
 MOURE.Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING.Anatomie pathologique
 OLIVIER.Anatomie.
 PIEDELIEVRE. . .Médecine légale.
 PORTES.Obstétrique.
 QUENU.Pathologie chirurgicale
 RICHEL.Physiologie.
 SEZARY.Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . .Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . .Obstétrique.
 VELTER.Ophtalmologie.
 VERNE.Histologie.
 VIGNES.Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

BUSQUET.Pharmacologie.
 GUENIOT.Obstétrique.
 LEQUEUX.Obstétrique.
 LEROUX.Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE. .Parasitologie.
 RETTERER.Histologie.
 ZIMMERN.Physique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI.Clinique médicale.
CHIRAY.Clinique médicale.
DEBRE.Clinique médicale.
DU VOIR.Clinique médicale.
BASSET.Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER.Clinique chirurgicale.
MATHIEU.Clinique chirurgicale.
MOCQUOT.Clinique chirurgicale.
PROUST.Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ.Clinique chirurgicale.
LE LORIER.Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.Clinique obstétricale.
METZGER.Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR ROBERT JAMET

Mon premier maître, en hommage
de ma profonde affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THESE
M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
LARYNGOLOGISTE DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

Témoignage de respect pour le grand
honneur qu'il a bien voulu nous faire en
acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE
M. LE DOCTEUR RAMADIER

LARYNGOLOGISTE DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, et nous apporter le précieux concours de sa haute expérience.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre très profonde reconnaissance pour son précieux enseignement, et pour le grand honneur qu'il nous a fait de nous accepter parmi ses élèves.

A MON MAITRE
M. LE PROFESSEUR AGREGÉ TROISIER
MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON

Hommage de profonde gratitude et de
sincère reconnaissance.

Nous lui devons le meilleur de notre
éducation médicale.

Nous n'oublierons jamais la bonté qu'il
n'a cessé de nous manifester.

A MON MAITRE
M. LE DOCTEUR BLOCH
LARYNGOLOGISTE DE L'HOPITAL BRETONNEAU

Hommage de notre respectueux attachement. Il nous a accueilli dans son service avec une bienveillance dont nous gardons le meilleur souvenir.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUVRAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
HEITZ-BOYER

MONSIEUR LE DOCTEUR AVIRAGNET

MONSIEUR LE DOCTEUR DUJARIER
(*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR MACÉ

A MM. LES DOCTEURS CHAUSSÉE, LARROQUE
LEMOINE, LESTIENNE

INTRODUCTION

La diphtérie n'est pas seulement l'apanage de l'enfance. Quoique moins fréquente chez l'adulte, elle n'existe pas moins et revêt parfois chez lui des formes à symptomatologie bien spéciale qu'il importe de bien connaître, justement parce que plus rares et, partant, plus mal connues, donc de diagnostic plus difficile.

C'est sur l'avis particulièrement autorisé de notre maître le Docteur Ramadier que nous avons eu l'idée de ce travail : *Diphtéries frustes et cachées des voies aériennes supérieures, chez l'adulte, sans manifestations angineuses.*

Mais avant de commencer notre sujet, nous devons rappeler que toutes les notions qui nous sont familières aujourd'hui sont redevables aux deux grands maîtres du siècle dernier : Bretonneau et Trousseau. Puis à Klebs et Loeffler auxquels revient le mérite d'avoir isolé le bacille diphtérique. A Roux, Yersin et Martin pour leur découverte de la toxine diphtérique et du merveilleux traitement sérothérapique. Enfin, à Schick pour ses travaux sur l'immunité ; et à Ramon pour sa méthode de vaccination par le vaccin antidiphtérique.

Il est un fait certain aujourd'hui c'est qu'il est très rare de méconnaître la diphtérie de l'enfant. Mais, chez

l'adulte, il en va bien autrement. En effet, dans les observations que nous allons rapporter, il n'y a pas *d'angine diphtérique préalable*. Il est donc plus difficile d'y penser devant la symptomatologie fruste et torpide que revêt dans ces cas la maladie.

Et c'est l'oto-rhino-laryngologiste qui, en dernier ressort, fait le diagnostic, parce que c'est lui qui voit la *fausse-membrane* dans des régions d'accès difficile, qui lui sont familières (larynx, endo-pharynx, orifice postérieur des fosses nasales).

La diphtérie de l'adulte, souvent sans angine préalable, revêt un caractère torpide, généralement bénin (pas toujours cependant, puisqu'on a vu des cas graves, voire même mortels). Elle évolue souvent pendant des semaines, avant d'être diagnostiquée, aucune individualité clinique ne permettant de la dépister, tant que la fausse membrane n'a pas été vue. Elle évolue à la manière d'une grippe, d'une sinusite, d'une laryngite banale, et le laryngologiste est finalement consulté : c'est à lui qu'incombe le soin de faire le diagnostic.

Nous avons recherché dans la littérature médicale de ces dernières années, des observations qui ajouteront à l'intérêt des deux cas que nous rapportons grâce à l'obligeance de notre maître le Docteur Ramadier.

Ces observations contribuent à démontrer que la diphtérie n'est pas uniquement une maladie de l'enfance ; que, lorsqu'elle survient chez l'adulte, son aspect clinique est très modifié, et nécessite des examens longs, parfois difficiles, pour mettre en évidence le bacille de Loeffler ; et que, dans ces cas atypiques, c'est

l'oto-rhino-laryngologiste qui, la décelant, doit en connaître les modalités.

Elles rappellent aussi qu'il doit désormais rechercher la diphtérie de l'adulte qui, vue sous cet aspect semble oubliée ou mal connue.

Au reste nous nous excusons d'aborder un sujet où tant de travaux importants abondent mais n'est-il pas du domaine de notre spécialité ?

Nous tirerons enfin des conclusions intéressantes qui découleront simplement de l'exposé des faits.

EXPOSÉ GÉNÉRAL

Dans un premier chapitre très court, nous avons exposé, sous forme d'introduction le but de ce travail.

Dans un deuxième chapitre, nous exposerons cinq observations que nous commenterons.

Dans un troisième chapitre nous ferons la symptomatologie (signes fonctionnels et signes physiques et manière de pratiquer l'examen du malade) ;

le diagnostic clinique et bactériologique de ces diphtéries frustes.

Dans un quatrième chapitre nous exposerons le traitement et les notions d'immunité et de prophylaxie dont les travaux récents ont changé la physionomie.

Enfin dans un dernier chapitre nous tirerons nos conclusions.

CHAPITRE II

Nous allons étudier maintenant les observations que nous avons recueillies.

Elles illustrent parfaitement certaines formes de diphtérie de l'adulte sans angine, mais localisées sur les régions des voies aériennes supérieures telles que le cavum, le rhino-pharynx et surtout le larynx, avec des signes fonctionnels *légers et d'ordre banal*.

OBSERVATION I

Due à l'obligeance du Docteur Ramadier

« Le malade, jeune homme de 18 ans, vient me consulter pour des phénomènes de rhino-pharyngite banale en apparence, et qui durent depuis quelques semaines, il sent des sécrétions qui descendent dans le fond de sa gorge et dont l'expulsion nécessite des renforcements et des efforts répétés de contraction du voile du palais. Il n'éprouve aucun autre désordre local : pas de rhinorrhée, pas d'obstruction nasale. Mais il me signale que depuis quelque temps il est fatigué et qu'il a tous les soirs un peu de fièvre aux environs de 38°.

« Les fosses nasales sont parfaitement normales ; on devine cependant dans le fond, au-delà des choanes quelques sécrétions muco-purulentes.

« La rhinoscopie postérieure montre en effet que les
« parois pharyngo-nasales sont tapissées par du muco
« pus en assez grande abondance.

« Je revois le malade à deux reprises et devant la
« persistance de ces sécrétions muco-purulentes rétro-
« nasales, je m'oriente vers l'hypothèse d'une sinusite
« sphénoïdale, lorsqu'à la troisième visite, je remarque
« que la voix du malade est nettement nasonnée et je
« constate en effet une paralysie presque complète du
« voile du palais, à la faveur de laquelle il m'est possible
« d'examiner à loisir le cavum rétro-nasal. Aussi je ne
« suis pas très surpris, ayant détergé au porte coton
« l'enduit muco-purulent, de découvrir une fausse mem-
« brane caractéristique, recouvrant la voûte du cavum et
« descendant sur sa paroi latérale droite jusqu'à l'orifice
« tubaire. Les fosses-nasales, le pharynx buccal et le
« larynx sont absolument nets de toute lésion similaire.

« L'exploration attentive des régions ganglionnaires
« ne permet pas de déceler la moindre adénopathie.

« L'ensemencement de cette fausse-membrane donne
« une culture pure de bacille diphtérique moyen. La séro-
« thérapie fait disparaître les lésions en 4 jours et la pa-
« ralysie du voile en 8 jours ».

Le début de la maladie est, en tout point, comparable à celui d'une rhinite banale contractée au début de l'hiver, plus ou moins négligée, qui passe à la chronicité, et qui se complique de sinusite. Devant sa persistance le malade vient consulter. Notons cependant que ce

sujet était fébricitant le soir ; un simple coryza aurait-il entraîné cette légère élévation thermique et cette asthénie ?

Les symptômes sont tellement banaux que l'attention de notre Maître ne peut être attirée vers aucune cause. C'est à la faveur de la *paralysie du voile*, rendant d'ailleurs bien facile l'examen rhinoscopique du cavum rétro-nasal que l'on voit la fausse membrane : la preuve de l'affection est faite.

Remarquons la localisation de la fausse membrane au cavum rétro-nasal sans *aucune tendance à l'extension*. Restait à faire la preuve bactériologique. L'examen de la fausse membrane avait montré une culture pure de bacilles moyens. On ne peut mettre en doute l'authenticité du germe. La rapidité avec laquelle les lésions disparaissent sous l'influence de la sérothérapie est encore une preuve de la correction du diagnostic.

Ces formes sont importantes à connaître, du fait de l'absence d'angine concomitante qui fait trop souvent à *priori* éliminer la diphtérie.

Enfin, une dernière remarque sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs : ces cas de diphtérie larvée constituent de nombreux foyers de dissémination de bacilles plus ou moins virulents et pouvant contagionner l'entourage du malade. Aussi, dans tout coryza qui ne fait pas sa preuve, l'oto-rhino-laryngologiste doit-il examiner avec le plus grand soin, non seulement les fosses nasales mais aussi le cavum, et c'est la rhinoscopie postérieure qui permettra de poser le diagnostic que ces formes comportent.

OBSERVATION II

Due à l'obligeance du Docteur Ramadier

« Il s'agit d'une femme de 35 ans qui se plaint depuis
« le mois de janvier (nous sommes en novembre) d'une
« toux incessante, sèche, inutile, ne ramenant qu'une
« expectoration minime, rebelle à tous les calmants, du
« type de ces toux dites nerveuses post-grippales qui
« cèdent merveilleusement sous l'influence de quelques
« pointes de feu appliquées sur la paroi postérieure du
« pharynx. Par ailleurs la voix est intacte, la respiration
« parfaitement libre.

« Elle éprouve quelques douleurs, du côté gauche,
« exactement dans cette région que les malades désignent
« en plaçant le doigt derrière la branche montante du
« maxillaire au-dessous du lobe de l'oreille, douleurs dont
« ils ne savent dire en général si elles sont d'oreille ou
« de gorge, et qui, en fait répondent généralement soit
« à des lésions du pôle supérieur de l'amygdale, soit à des
« lésions de l'orifice tubaire.

« Nous apprenons d'autre part que l'état général de
« cette malade laisse à désirer depuis plusieurs mois,
« qu'elle se sent fatiguée, qu'elle a maigri de cinq kilogs
« au cours des trois derniers mois et que son médecin
« ayant découvert des colibacilles dans ses urines, attri-
« bue ces phénomènes à la colibacillurie et la soigne dans
« ce sens.

« La température n'a jamais été prise

« Je pratique un examen laryngé et je ne suis pas peu
« surpris de découvrir une magnifique fausse-membrane,

« blanche, bien limitée, tapissant les 2/3 de la bande
« ventriculaire gauche et la face antérieure de l'arythé-
« noïde. Le larynx est parfaitement normal : par ailleurs,
« les phénomènes inflammatoires sont très atténués au-
« tour de cette fausse-membrane. L'arythénoïde gauche
« est seulement un peu tuméfié, les cordes vocales sont
« intactes et jouissent d'une mobilité parfaite. Le pha-
« rynx buccal est normal ainsi que les fosses nasales,
« mais, à la rhinoscopie postérieure, je découvre comme
« dans le cas précédent, une couche de sécrétions muco-
« purulentes après détersion de laquelle m'apparaissent
« trois fausses membranes ; l'une au toit du cavum, l'au-
« tre coiffant l'extrémité postérieure du cornet moyen,
« la troisième au pourtour de l'orifice tubaire. Le voile
« du palais a conservé intacte sa sensibilité et sa mobi-
« lité.

« Je prends la température de la malade, elle est de
« 38°. Je ne découvre absolument aucune adénopathie.
« L'ensemencement du cavum nasal donne bien une
« culture de bacille diphtérique court.

« Deux injections de 80 cc. de sérum chacune, nettoient
« le cavum de toute fausse membrane et de toute secré-
« tion, en 48 heures.

« La fausse membrane laryngée, plus résistante ne dis-
« paraît qu'au bout de huit jours après plusieurs badi-
« geonnages locaux au sérum antidiptérique »¹.

(Voir planche I et II)

1. Après guérison cette malade présentant un enrrouement prolongé, a dû être examinée de nouveau. Il s'agissait cette fois de tuberculose laryngée (voir page 49).

Notons tout d'abord un fait intéressant pour cette deuxième malade. C'est l'analogie qu'elle présentait avec le premier qui a permis à notre Maître de s'orienter vers cette hypothèse. Il nous semble donc faire œuvre utile que de rappeler à la mémoire du spécialiste, des faits qu'il connaît mais qu'il n'a pas l'habitude de rattacher au domaine de sa spécialité.

Comme pour le premier malade le début est banal puisque les premiers symptômes datent de janvier et que la malade ne consulte qu'en novembre. Est-ce à dire que la diphtérie évoluait sans symptôme appréciable depuis si longtemps ? Nous ne le pensons pas, nous croyons plutôt que cette femme a rencontré secondairement le bacille de Loeffler qui s'est plus volontiers localisé sur une muqueuse non intacte présentant déjà des lésions dues à sa rhinite.

Ajoutons que l'état de cette deuxième malade est plus touché que celui du premier : elle trainait depuis quelques mois l'asthénie, l'amaigrissement et la température, peut-être influencés par sa colibacillurie, n'en semblent pas moins dépendre de ce « marasme diphtérique » déjà décrit par Heubner. Localement, en effet, on trouve des lésions non seulement au rhino-pharynx mais encore au larynx, et il est remarquable de voir ces deux localisations rhino-pharynx d'une part et larynx d'autre part sans localisation amygdalienne.

Enfin, il est un fait tout aussi intéressant et que nous rencontrerons dans les observations III et IV, c'est que le bacille de Loeffler, lorsqu'il se localise au niveau du

larynx, chez l'adulte, peut garder cette symptomatologie fruste et torpide.

La voix est intacte puisqu'il y a intégrité des cordes vocales. Il n'y a, en outre, aucune gêne fonctionnelle.

Nous voyons donc que chez l'adulte le croup affecte une symptomatologie très atténuée, sans dyspnée, sans dysphonie et parfois sans dysphagie.

Remarquons enfin que les deux injections de 80 cc. de sérum nettoient complètement le cavum. Le larynx est plus difficile à stériliser et nécessite, outre la dose plus forte, des badigeonnages *in situ*.

OBSERVATION III

Du Docteur Montcharmont.

de Dijon (in *Journal médical de Lyon*, juillet 1928).

« Il nous a été donné d'observer à peu de distance
« deux cas de laryngite diphtérique, rencontrés l'un et
« l'autre au hasard de notre consultation chez des adul-
« tes qui n'accusaient pour tout signe fonctionnel qu'un
« enrouement persistant à l'exclusion de tout symptôme
« dyspnéique ou toxique, ou d'ordre général. Seul chez
« ces deux malades l'examen laryngoscopique permit le
« diagnostic, que rien, de prime abord, ne pouvait faire
« soupçonner, tant la symptomatologie était fruste et
« d'allure bénigne ».

« M. C. Claude, 68 ans, originaire du Rhône, de pas-
« sage chez ses enfants à Dijon vient nous consulter à
« notre cabinet pour un enrouement marqué qui re-

« monte à 15 jours et s'accompagne d'une légère dys-
« phagie en avalant sa salive

« Il se porte très bien par ailleurs et se livre sans fa-
« tigue à ses occupations habituelles, mais la longue du-
« rée de cet enrrouement finit par inquiéter son entourage
« qui désire en connaître la cause.

« L'examen laryngoscopique montre à notre grand
« étonnement une large fausse membrane d'aspect gri-
« sâtre qui tapisse tout le vestibule laryngé. Le pharynx
« est exempt de toute lésion, la voix est rauque, la toux
« sonore, mais le sujet n'est aucunement dyspnéique.

« On ne constate pas d'adénopathie cervicale ni au-
« cun trouble d'ordre général ou toxique. Pouls à 100,
« température normale. Après prélèvement pratiqué au
« niveau de la fausse membrane laryngée, une culture
« nous apprend le lendemain qu'il s'agit de diphtérie.

« Aussitôt le traitement sérothérapeutique est insti-
« tué, avec précaution, du reste, car le sujet a reçu au-
« trefois une injection de sérum antitétanique ; 90 cc.
« sont injectés en 4 jours ; après quoi, toute trace de fausse
« membrane a disparu ».

Dans cette observation, le malade, quoique âgé, pré-
sente un état général excellent que l'on n'avait pas ren-
contré dans nos observations I et II ; en effet, dans ce
cas le début de l'affection remonte à 15 jours et ne se
traduit que par des symptômes d'ordre fonctionnel :
légère dysphagie et enrrouement rappelant une laryngite
banale : voix rauque, la toux reste sonore.



Planche I.



Planche II.

Le croup chez l'adulte affecte une symptomatologie atténuée. La dypnée n'existe pas. Les seuls signes sont de légers troubles de la voix et de la toux. Il n'y a pas de dysphonie du fait de la localisation vestibulaire de la fausse membrane.

OBSERVATION IV
(même source).

« M^{me} G. Julienne, 27 ans, vient nous consulter le
« 21 janvier 1928 pour un enrrouement datant de 8 jours,
« accompagné depuis la veille d'une légère difficulté pour
« avaler.

« L'examen du pharynx est absolument négatif. Les
« symptômes sont exclusivement d'ordre vocal, et ne
« s'accompagnent d'aucun tirage. La voix est rauque, la
« toux aboyante. L'examen laryngoscopique montre
« toute la surface endo-laryngée recouverte d'une fausse
« membrane grisâtre qui en reproduit un moulage par-
« fait, du bord libre de l'épiglotte aux cordes vocales.
« Il n'y a aucune extension vers la région sous glottique,
« ni vers le pharynx. Pas d'adénopathie cervicale. Tem-
« pérature 37,5. Une culture après prélèvement laryngé
« ne montre pas de bacille de Loeffler. Le lendemain la
« malade qui n'a pas interrompu ses occupations nous
« fait parvenir une fausse membrane qu'elle a crachée
« pendant la nuit. On s'empresse de la faire ensemercer,
« la culture est encore négative.

« A la suite de ces deux examens bactériologiques dé-
« favorables à l'idée de diphtérie, la malade qui a subi

« dans l'enfance, un traitement par le sérum et qui est
« un peu au courant des accidents anaphylactiques, re-
« fuse l'injection de sérum antidiphthérique que nous
« lui conseillons, dans la crainte d'extension des fausses
« membranes et d'apparition d'accidents respiratoires.

« Ce n'est que le 1^{er} février sur notre insistance et après
« consultation avec le D^r Gault qui partage tout à fait
« notre manière de voir, que la malade accepte le traite-
« ment par le sérum. En quatre jours il est fait 140 cc.
« de sérum ; après quoi la surface endo-laryngée se mon-
« tre complètement dépouillée de tout revêtement
« pseudo-membraneux.

« La dysphagie disparaît tout à fait et la voix rede-
« vient sensiblement normale bien qu'un peu étouffée.

« Dans ce cas comme dans le précédent, bien que les
« deux cultures aient été négatives, le bacille de Loeffler
« était en cause car la fausse membrane qui tapissait le
« larynx depuis 15 jours disparaît dès que le traitement
« sérothérapique fut appliqué ».

Un point à remarquer : c'est que dans cette obser-
vation, seuls les signes fonctionnels prédominent : dys-
phagie et dysphonie, voix rauque, toux aboyante ;
c'est la période dysphonique correspondant à la pre-
mière période du croup de l'enfant mais sans tendance
à évoluer.

Cette dysphonie s'explique par l'étendue de la fausse
membrane siégeant sur toute la surface endo-laryngée
depuis l'épiglotte jusqu'au cordes vocales, il n'y a pas
intégrité des cordes vocales, donc dysphonie.

Le seul point sur lequel on pourrait discuter de la nature véritable de la laryngite est l'absence à l'examen bactériologique du bacille de Loeffler : à deux reprises l'examen est négatif. Évidemment. Mais trouve-t-on d'autres laryngites avec fausse membrane que la laryngite diphtérique qui disparaissent en quatre jours sous l'action du traitement sérothérapique ? De plus la voix revient sensiblement à la normale, quoique un peu étouffée.

Dans ce cas, nous croyons que la nature diphtérique de l'affection n'est pas à mettre en cause.

OBSERVATION V

Sur un cas de laryngite diphtérique chez un adulte

par M. Chr. Zoeller

*in Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôp.
de Paris, 8 mars 1928, p. 426).*

« Il s'agit d'un colonel âgé de cinquante ans, très robuste et n'ayant jamais présenté antérieurement de
« maladie infectieuse autre qu'une fièvre typhoïde de
« gravité moyenne en 1921. Il entre dans notre service le
« 4 juin 1927 avec des signes de laryngite très accusés. Le
« début de la laryngite remonte au 16 mai. A ce moment
« le malade, étant en voyage, prend froid et s'aperçoit le
« lendemain qu'il a la voix couverte ; il se sent fiévreux.
« Pendant une douzaine de jours il ne se traite que par
« des inhalations et des enveloppements chauds de la
« gorge ; il continue son service, prenant le métro quatre
« fois par jour pour se rendre à son bureau.

« Le 29 mai, il se présente au service de laryngologie
« du Val-de-Grâce ; la laryngite persiste : elle est devenue
« douloureuse. Le professeur agrégé Worms constate à
« l'examen laryngoscopique des signes de laryngite
« banale ; il approuve les soins donnés et convoque le ma-
« lade pour le surlendemain 31. Ce jour-là, il observe un
« changement complet dans l'état de la muqueuse la-
« ryngée.

« A l'examen laryngoscopique le larynx apparaît
« rouge dans son ensemble. Les deux aryténoïdes sont
« œdématisés, infiltrés, revêtant l'aspect de deux billes ;
« la région inter-aryténoïdienne est également un peu
« infiltrée. Sur l'aryténoïde gauche qui est un peu plus
« gros que l'autre, on note une zone des dimensions d'une
« grosse lentille d'aspect grisâtre, à bords irréguliers ;
« sur la bande ventriculaire du même côté, une zone plus
« étendue, large comme une pièce de 50 centimes, mon-
« tre également une coloration grisâtre avec des bords
« irréguliers, déchiquetés, rappelant tout à fait l'aspect
« d'une ulcération recouverte de sécrétion purulente.

« Le larynx est sale, contenant des sécrétions muco-
« purulentes. Les cordes sont hyperémiées, la mobilité
« est normale. L'aspect objectif des lésions fait penser
« à une tuberculose laryngée avec infiltration et ulcéra-
« tions.

« Il n'existe pas d'angine ; le pharynx est un peu con-
« gestionné, mais le voile du palais est plutôt pâle. Aucun
« exsudat ni dans le pharynx buccal ni dans le cavum.
« L'examen rhinoscopique est négatif.

« L'expectoration est abondante, muco-purulente,

« sans fausse membrane. Pas d'adénopathies. On note
« une dysphagie intense, une dysphonie assez marquée,
« mais pas la moindre dyspnée.

« Le malade est hospitalisé d'urgence. L'auscultation
« des poumons ne révèle aucun signe suspect ; l'examen
« radiographique est négatif ; mais par une coïncidence
« ironique la réaction de Besredka est fortement positive.
« L'examen des crachats, qui sera souvent répété au
« cours de l'hospitalisation, se montrera toujours négatif.
« On fait par habitude un prélèvement bactériologique
« qui révèle les jours suivants la présence d'un bacille
« de Loeffler, moyen, absolument typique. Le malade
« nous est alors adressé.

« On se demande si la diphtérie n'est qu'un épiphéno-
« mène survenu au cours d'une laryngite bacillaire, ou
« bien s'il s'agit simplement d'une laryngite diphtérique
« pure. La suite des événements va confirmer cette se-
« conde hypothèse.

« Au moment de l'entrée du malade dans le service
« des contagieux, le 5 juillet, les signes qu'il présente sont
« les suivants : aphonie absolue, dysphagie douloureuse
« au point que la déglutition des liquides même est très
« pénible ; c'est là le symptôme dominant chez ce ma-
« lade. Salivation abondante ; le malade remplit plusieurs
« crachoirs dans la journée. Température autour de 38°.
« L'examen laryngoscopique pratiqué par M. le médecin-
« major Bolotte, qui suivra le malade à ce point de vue
« jusqu'à sa guérison, montre que le larynx est entière-
« ment tapissé de fausses-membranes. Les ulcérations
« superficielles, disséminées au début, ont conflué et

« garnissent toute la paroi laryngée de haut en bas,
« sauf l'extrême bord de l'épiglotte et les aryténoïdes
« qui sont infiltrées.

« Nous décidons d'appliquer immédiatement la séro-
« thérapie spécifique. Le malade a reçu du sérum anti-
« tétanique pendant la guerre ; il en a reçu de nouveau
« cette année même au mois de janvier et a présenté
« des accidents sérieux. Aussi utilisons-nous pour la
« première injection du sérum purifié en faisant à une
« heure d'intervalle : 1 cc. ; 2 cc. ; 5 cc. ; puis huit am-
« poules de 5000 unités. Malgré ces précautions le malade
« fait dans la nuit une poussée thermique à 40° et une
« éruption urticarienne généralisée qui cède dans la
« journée du lendemain.

« Dès le lendemain d'ailleurs l'amélioration subjective
« est manifeste : la douleur à la déglutition a disparu, le
« malade peut avaler des liquides. Mais il reste aphone
« et l'examen laryngoscopique montre le même aspect
« que la veille.

« La sérothérapie est continuée avec du sérum ordi-
« naire et au cours de cette première période le malade
« reçoit 520 cc. de sérum en deux injections quotidien-
« nes ; 1 cc. d'adrénaline à 1 p. 1000 par jour. Très rapi-
« dement le malade s'améliore ; après six jours il a re-
« trouvé sa voix, ne salive plus ; la température est tom-
« bée à 37°2 ; l'examen laryngoscopique montre chaque
« jour un progrès notable et la muqueuse laryngée prend
« son aspect normal. Le malade se lève et s'alimente.
« Le bacille de Loeffler disparaît de l'exsudat pharyngé.

« Nous continuons une sérothérapie modérée de 20 à

« 50 cc. tous les deux jours afin de pouvoir la reprendre
« éventuellement plus intensive. Le 16 juillet notre ma-
« lade commence à présenter du reflux des liquides. Ce
« n'est pas la paralysie classique du voile du palais.
« Lorsque le malade boit, il peut en s'observant faire
« sans incident les premières déglutitions à condition
« qu'elles se suivent rapidement ; mais la dernière déglu-
« tition ne passe pas et le liquide revient par les fosses
« nasales. Il existe de la parésie du voile et du constrict-
« teur du pharynx. Seuls les liquides glacés sont tolérés ;
« les liquides chauds et même tièdes passent difficile-
« ment. Nous reprenons alors la sérothérapie intensive
« par crainte de voir s'étendre les phénomènes paraly-
« tiques et le malade reçoit en neuf jours 470 cc. de sé-
« rum. Cette période est très pénible du fait de l'appar-
« ition d'accidents sériques intenses : céphalée, douleurs
« articulaires généralisées, la température oscille entre
« 39° et 40° et pendant quelques jours le malade pré-
« sente des symptômes de congestion broncho-pulmo-
« naire qui cèdent assez rapidement.

« Les phénomènes parétiques disparaissent à leur tour
« sous l'influence de la sérothérapie et du traitement élec-
« trothérapique. La convalescence est alors rapide et
« complète ».

Encore un cas à ajouter aux autres *de croup d'emblée sans angine chez l'adulte*¹.

1. Collet a observé 8 cas de laryngite diphtérique chez l'adulte Méjias en cite 3 cas qui tous trois passent inaperçus au début. L'exemple classique de G. Washington mort à 67 ans d'une laryngite que Bretonneau a diagnostiquée rétrospectivement de laryngite diphtérique.

Le début de l'affection, comme dans les autres cas cités n'a aucune individualité propre. On pense tout d'abord à une laryngite banale, apparue chez un fumeur : on envisage aussi la possibilité d'une tuberculose laryngée.

Les lésions sont assez étendues : « Le larynx est entièrement tapissé de fausses membranes ».

L'intégrité des cordes vocales n'étant pas respectée il y a une aphonie absolue ; en outre dysphagie très douloureuse. Dès les premières injections de sérum l'état s'améliore très nettement : la douleur diminue et 6 jours après le malade retrouve sa voix. En même temps, l'examen laryngoscopique montre les progrès chaque jour plus nets de la muqueuse laryngée qui ne tarde pas à reprendre son aspect normal.

Insistons sur la gravité de cette forme par rapport à celles que nous avons rapportées : l'état général est plus touché, l'évolution plus longue. Pareille atteinte chez l'enfant aurait pu amener de graves désordres et nécessiter tubage et sérothérapie intensive : donc caractère nettement moins grave chez l'adulte (cependant Zoeller rapporte un cas de laryngite diphtérique sans angine chez un adulte de 22 ans qui se termina par la mort malgré une sérothérapie intensive).

Les notions classiques enseignent que la paralysie du voile est rare dans les formes laryngées ; pourtant elle est observée dans ce cas, même avec le traitement sérothérapique bien conduit.

Peut-on envisager la virulence du germe en cause ? D'ailleurs cette paralysie du voile est légère et regresse parfaitement sous l'influence de la sérothérapie.

CHAPITRE III

I. SYMPTOMATOLOGIE

Si nous nous rapportons à nos observations nous pouvons décrire un certain nombre de variétés et de modes de début symptomatologique de ces diphtéries frustes que nous avons en vue.

Nous étudierons des symptômes fonctionnels et des signes objectifs.

A. Symptômes fonctionnels.

a) Ce sont, dans certains cas, des phénomènes de rhino-pharyngite banale (obs. I), durant déjà depuis quelques temps, que leur persistance a poussé le malade à consulter. Il a la sensation dans le fond de la gorge de sécrétions dont l'expulsion détermine de fréquents reniflements. Par ailleurs, ni rhinorrhée ni obstruction des fosses nasales ; il a parfois une légère céphalée accompagnée le soir d'une petite élévation thermique.

Et voilà tout le tableau symptomatique de ces diphtéries frustes du cavum rétro-nasal¹.

1. Nous ne nous occuperons pas ici du coryza-diphtérique qui est la forme habituelle du nourrisson, mais qui peut se rencontrer chez l'adulte. C'est une diphtérie sans fausse-membrane qui prend l'aspect d'un coryza banal et que seul l'examen bactériologique permet d'identifier.

b) Mais, assez souvent, il est un symptôme qui, lorsqu'il existe, permet presque à coup sûr de songer à la diphtérie, c'est la paralysie vélo-palatine qui est, en quelque sorte, la signature de l'affection. Aussi, à ce titre, allons-nous nous étendre plus longuement sur sa description.

La paralysie diphtérique résulte, comme on le sait, de l'atteinte de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. Roux et Yersin (1888) purent, en injectant à des animaux de la toxine diphtérique, reproduire des paralysies analogues à celles observées en clinique. Elle est relativement fréquente 11 à 23 %. Elle serait plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant.

Il est un fait qui semble paradoxal, en apparence seulement : on voit plus de paralysies diphtériques depuis l'ère sérothérapique. A tel point que certains auteurs ont pu penser que la paralysie diphtérique était due au sérum. En réalité il n'en est rien. Assez souvent elle peut survenir chez un malade ayant reçu une dose insuffisante de sérum, ou lorsque le traitement a été mal conduit, et surtout trop tardif. On a vu des sujets recevoir 200 cc. et même 300 cc. de sérum et faire leur paralysie avec leur crise sérique. Mais la paralysie est survenue *parce qu'il y avait un écart trop grand entre le début de l'affection et la sérothérapie*. (C'est ce qu'on voit dans les cas des observations I et V).

Les maladies antérieures ou associées prédisposent à faire des paralysies diphtériques : rougeole, varicelle, etc...

Mais il est des cas où la paralysie survenait sans maladie associée, et alors que le traitement était bien conduit.

Il semble qu'on puisse invoquer là, la gravité de la diphtérie. Les paralysies graves correspondent le plus souvent à des diphtéries graves (Aubertin). Néanmoins des cas bénins peuvent donner des paralysies assez sévères. Ce sont surtout les diphtéries pharyngées et les angines étendues. Le cas de Herpin dans lequel la diphtérie *d'abord nasale* s'était étendue secondairement à tout le pharynx est typique à cet égard. Mais il faut bien savoir que la paralysie ne se rencontre pas seulement dans ces formes diffuses. Certaines diphtéries du cavum, longtemps méconnues donnent lieu volontiers à des paralysies (obs. I).

Dans la localisation laryngée de la diphtérie, la paralysie serait moins fréquente.

A quel moment survient-elle ?

C'est variable. Il peut y avoir des paralysies précoces, survenant du 2^e au 4^e jour après le début de la maladie. Contrairement à ce qu'avaient dit Sevestre et Martin, elles doivent être d'un pronostic assez réservé. En tenant compte du fait qu'une paralysie précoce qui accompagne une diphtérie grave n'est pas à comparer à une paralysie précoce bénigne, accompagnant une angine bénigne et disparaissant avec elle : la paralysie angineuse de Sée.

Dans la majorité des cas il s'agit de paralysie tardive survenant au moment de la convalescence vers le 15^e jour et souvent la quatrième semaine, ou plus tard.

La forme la plus fréquente est la paralysie du voile. Et il n'y a pas de paralysie diphtérique sans paralysie du voile, quand il s'agit de diphtérie pharyngée.

La paralysie frappe la région primitivement atteinte. La paralysie vélo-palatine est donc la première manifestation des paralysies diphtériques, en cas de diphtérie pharyngée.

Ce rapport entre le siège primitif de la lésion et celui de la paralysie qui suivra se trouve confirmé par plusieurs faits cliniques : observation de Kussmaul ayant trait à une diphtérie de l'ombilic *avec paralysie des muscles de l'abdomen*. D'autres cas similaires pourraient être cités.

Quand elle existe seule c'est la forme localisée. Quand elle s'étend à d'autres muscles qu'à ceux de la gorge c'est la forme généralisée (voile, œil, membres inférieurs et même d'autres groupes musculaires). Nous ne la décrirons pas.

Nous serons bref sur la description clinique de la paralysie du voile.

Ce sont les symptômes fonctionnels qui, les premiers attirent l'attention ; ils comprennent :

a) Des troubles de la déglutition.

Le premier signe est le reflux par le nez des aliments et surtout des liquides chauds. Quelques quintes de toux peuvent survenir s'il y a pénétration de parcelles alimentaires dans les voies aériennes.

b) Des troubles de la phonation.

La voix est nasonnée, la prononciation des consonnes *b* et *p* est difficile et les voyelles *a*, *e*, *o*, deviennent *au*, *enn*, *ai*. En plus de ces troubles, les malades ne peuvent souffler, siffler, fumer, ils ronflent en dormant.

Ces phénomènes sont expliqués du fait que le voile paralysé ne peut plus empêcher la communication entre la cavité buccale et le naso-pharynx.

En outre, le malade se plaint que les saveurs amères, sucrées, salées ne sont pas perçues.

Cette paralysie tardive du voile que nous venons de décrire est bénigne le plus souvent, et guérit en 10 à 15 jours¹. Elle a pu exceptionnellement se terminer par la mort subite ou être le premier épisode d'une paralysie généralisée.

c) Une autre catégorie de malades vient consulter pour une toux sèche incessante sans expectoration, et qui, rappelant ces toux d'origine nerveuse, cédant rapidement au traitement habituel, *persiste dans ces cas*. Ils éprouvent en outre quelques douleurs au-dessous du lobe de l'oreille (obs II).

L'état général est plus ou moins déficient mais la persistance de ces symptômes entraîne parfois un véritable état de mal décrit par Heubner sous le nom de « marasme diphtérique ».

Parfois aussi, des malades viennent qui présentent un simple enrrouement de date récente mais ils attachent à l'intégrité de la voix une importance telle qu'ils réclament les soins du laryngologiste, d'autant plus que cet enrrouement peut être accompagné d'une légère dysphagie, qui, gênant les malades augmente leurs craintes.

1. A côté de cette paralysie Aubertin et Babonneix ont décrit une paralysie unilatérale. Des formes partielles exceptionnelles localisées à un seul muscle ont même été décrites (Duchesne de Boulogne).

Enfin d'autres malades rappellent le tableau clinique du croup de l'enfant. Ils se plaignent de dysphonie et de dysphagie. La voix devient rauque, la toux aboyante (1^{re} période : période dysphonique du croup de l'enfant). Mais ici l'affection n'a pas tendance à évoluer. Il n'y a pas de dyspnée, pas de tirage, donc aucun symptôme alarmant, mais un état qui nécessite des soins et force à faire un examen complet du larynx.

Tels sont les symptômes courants de rhino-pharyngite ou de laryngite qui vont nécessiter un examen attentif des voies aériennes supérieures.

B. Examen objectif

Bien que le malade attire l'attention soit sur son cavum soit sur son larynx, par les symptômes que nous venons de décrire précédemment, un examen doit toujours être complet. La présence d'une dysphonie ne doit pas dispenser de l'examen du cavum, et réciproquement. Ce n'est qu'à ce prix qu'on arrivera à dépister toutes les formes de diphtérie cachée.

Nous allons décrire comment on procède à l'examen du cavum par la rhinoscopie postérieure, et la salpingoscopie ; à l'examen du larynx par la laryngoscopie ; et voir les renseignements qu'on obtient grâce à ces procédés.

Ces examens, commençons par le dire, sont minutieux à pratiquer et nécessitent une éducation particulière. Pour voir un cavum, comme aussi un larynx, il faut s'armer de patience et ne pas craindre de renouveler les manœuvres. Et pour abolir les reflexes tussigène

et nauséux l'anesthésie locale est indispensable. Un bon examen réclame le silence des reflexes et la suppression de la douleur.

Cependant la rhinoscopie postérieure va être rendue particulièrement facile et sans le secours de l'anesthésie, dans le cas de paralysie vélo-palatine. En effet, la simple ouverture de la bouche met en évidence un voile flasque, inerte, abaissé; la luette pend et est entraînée, lorsqu'on pince le nez du malade, par l'air respiré.

Il y a aussi insensibilité du voile qui peut être impunément frôlé par l'abaisse-langue sans donner de nausée. L'anesthésie s'étend aux muqueuses buccale et linguale.

a) *Rhinoscopie postérieure.*

On anesthésie au moyen d'un badigeonnage à la solution de cocaïne au dixième les muqueuses de la base de la langue, des fossettes glosso-épiglottiques et de l'isthme pharyngé. Ce premier temps est nécessaire.

La rhinoscopie postérieure va, au moyen d'un miroir introduit en arrière de la luette, montrer l'image de l'orifice choanal et le cavum.

Le malade assis, tête légèrement inclinée en avant fait face à l'opérateur qui procède à l'éclairage du pharynx.

Puis, la main gauche munie d'une compresse, on attirera la langue en avant; et le malade sera invité à respirer avec calme par le nez, pour laisser tomber la luette inerte et relâcher la musculature de voile.

On introduira ensuite de la main droite un miroir préalablement chauffé, de 1/2 à 1 centimètre de diamètre dont la glace forme avec le manche un angle d'environ 45°. Il pénétrera incliné derrière la luette, et là, sera redressé de façon que sa surface regarde en haut et en avant. On va découvrir, pour peu que le malade reste immobile, le bord postérieur de la cloison, l'orifice postérieur des fosses nasales, la saillie de la queue des cornets; en inclinant le miroir en haut on découvre le toit du cavum; et l'inclinaison latérale va montrer l'orifice tubaire avec la fossette de Rosenmuller.

Parfois on devra recourir, dans le cas de longueur exagérée de la luette et du voile à un crochet spécial qui rétractera en avant et en haut le voile et permettra au miroir de passer.

b) *Salpingoscopie*

La salpingoscopie, acquisition récente, due à Valentin de Berne, est une méthode d'investigation basée sur le principe de la cystoscopie.

Elle permet la vision directe.

Le salpingoscope est constitué par un tube de 10 centimètres de longueur et de 4 millimètres de diamètre, muni à son extrémité distale d'une lampe de 2 volts 1/2 et d'un prisme à réflexion totale; à son extrémité oculaire, l'instrument forme pavillon muni d'un onglet de repérage qui règle la fente optique distale.

Après cocaïnisation soignée de la fosse nasale choisie, le tube pénètre dans le rhino-pharynx, et l'opérateur peut, en imprimant à l'onglet de repérage diffé-

rents mouvements de rotation, obtenir les différentes images qu'on a vues à la rhinoscopie postérieure.

L'intérêt de cette méthode est qu'elle utilise la vision directe et que les images sont grossies¹.

Elle permet en outre, de situer, plus exactement qu'à la rhinoscopie postérieure, des lésions, sur ces régions difficilement accessibles. C'est un excellent complément de la rhinoscopie postérieure.

La région du rhino-pharynx étant, pour ainsi dire étalée à l'œil, on aperçoit tout d'abord des mucosités et du muco-pus ; mais c'est tout. Il faut, avec un porte-tampon à courbure spéciale nettoyer ces mucosités, et déterger ce muco-pus. Ce n'est qu'après cette détersion minutieuse qu'on va apercevoir la fausse-membrane dans les cas de diphtérie.

Cette fausse membrane était donc doublement cachée ; d'abord, parce que dans une région d'accès difficile et aussi parce que recouverte des sécrétions qui existent presque toujours dans cette région.

L'importance d'une telle identification est considérable, puisqu'elle va permettre le seul traitement efficace et résoudre des questions importantes de prophylaxie.

On voit donc qu'il faut véritablement *chercher* cette fausse membrane. Elle ne « saute pas aux yeux » comme la fausse-membrane de l'angine.

La fausse-membrane est au début blanchâtre, assez

1. Ramadier a fait de ce procédé une étude très intéressante et très complète : « *Les sinusites postérieures et leurs complications* » (Canuyt, Welter et Ramadier, annales des maladies de l'oreille 1925, T. I^{er}, p. 145.

brillante, à surface unie et comme veloutée. Plus tard elle prend un aspect jaunâtre, de couleur vieil ivoire et sa surface est moins régulière ; parfois grisâtre, verdâtre ou franchement hémorragique, elle est rarement d'aspect noirâtre ou sphacelée.

Tout autour de la fausse-membrane, la muqueuse est un peu rouge et tuméfiée ; mais les phénomènes inflammatoires sont peu accusés, et, en tout cas, restent localisés au voisinage immédiat de la fausse membrane.

Si l'on cherche à enlever avec une pince un fragment de fausse-membrane on peut se rendre compte qu'elle est adhérente, on ne peut la détacher qu'en faisant saigner légèrement la muqueuse peu altérée.

Ce fragment placé entre deux lames s'écrase difficilement et ne se dissocie pas dans l'eau. Fait à noter : tandis que dans l'angine diphtérique la fausse-membrane gagne de proche en proche (quand le traitement sérothérapique est tardif), dans les formes que nous décrivons, elle n'a que peu de tendance à l'extension.

Quant à son siège, il est variable, elle peut recouvrir la voute du cavum, ses parois latérales, l'extrémité postérieure des fosses-nasales, le pourtour de l'orifice tubaire.

c) Laryngoscopie

La laryngoscopie est trop connue pour nécessiter ici une longue description.

L'anesthésie à la cocaïne au dixième sera assez souvent utilisée, surtout chez les nerveux, et les malades pusillanimes ou indociles.

L'instrumentation consiste en un miroir laryngé qui va permettre avec un éclairage convenable et les diverses inclinaisons nécessaires d'obtenir l'image laryngée (épiglote, corde vocale, replis aryténoïdes et vestibule laryngé).

Elle permet de voir nettement la fausse-membrane que nous venons de décrire et dont les caractères nous sont connus. Nous allons insister sur sa localisation qui explique les symptômes accusés par le malade.

On peut voir, comme dans l'observation II, la fausse-membrane, bien limitée, tapissant une bande ventriculaire, et la face antérieure de l'aryténoïde. Le larynx est normal sans grands phénomènes inflammatoires, sinon aux alentours de la fausse-membrane. Dans ces cas la voix est intacte puisqu'il y a intégrité des cordes vocales.

Ce sont les *croups « à voix claires »* décrits déjà par Variot.

Dans d'autres cas la fausse-membrane peut être plus étendue et empiéter légèrement sur une corde vocale et donner une légère dysphonie. Ruault avait décrit de telles formes : *croup latent de Ruault*.

D'autre fois, enfin, la fausse membrane peut être encore plus étendue (obs. IV) ; toute la surface eudolaryngée est alors recouverte, du bord libre de l'épiglotte aux cordes vocales. Cette localisation s'accompagne de dysphonie, l'enrouement est net, la voix rauque, la toux aboyante ; *il n'y a plus intégrité des cordes vocales*.

Ajoutons enfin qu'au moment où l'examen est pratiqué la fausse-membrane peut manquer, et le larynx revêtir un aspect banal avec des sécrétions muco-purulentes

comme une simple laryngite. Mais, là encore, la persistance des symptômes obligera à refaire un examen ultérieur à une période où la fausse-membrane pourra apparaître (obs. V).

Les observations II, III, IV, démontrent la tolérance remarquable du larynx de l'adulte pour des lésions pseudo-membraneuses qui, chez l'enfant, auraient pu être d'une gravité manifeste.

Cette tolérance peut s'expliquer par les dimensions relativement grandes (par rapport à celles de l'enfant) de l'orifice glottique de l'adulte qui s'accommode parfaitement d'un certain degré de sténose.

Elle peut s'expliquer en outre par le fait que les bacilles en cause n'étaient pas d'une très grande virulence. Ou encore par le fait que les malades avaient déjà rencontré le bacille de Loeffler et avaient été immunisés partiellement par cette première rencontre. (Nous nous proposons de revenir sur cette question au chap. IV).

DIAGNOSTIC

A. *Diagnostic clinique*

1° *Rhino-pharynx*

La symptomatologie de ces formes de diphtérie fruste que nous venons de décrire présente certaines analogies avec celle de quelques autres affections (sinusites, catarrhe chronique naso-pharyngien, syphilis).

Mais trouve-t-on des lésions du cavum *avec fausse-membrane* en dehors de la diphtérie ? Nous n'en connaissons pas.

Il suffit donc d'être prévenu pour éliminer aisément ces affections. Leur énumération sera brève :

a) Le catarrhe chronique naso-pharyngien avec sa gêne rétro-nasale, son raclement, l'expulsion de sécrétions peuvent un moment égarer le diagnostic.

Mais la notion antérieure de coryza, de sinusite, un ancien syndrome adénoïdien, l'aspect de la muqueuse du cavum rétro-nasal recouverte de mucosités qui ne laissent voir après détersion aucune fausse membrane permettent d'éliminer cette affection.

b) On dépistera facilement les sinusites aiguës avec leur céphalée intense, leur rhinorrhée et la notion de grippe concomitante.

Il en sera de même pour les sinusites chroniques, la

sinusite maxillaire notamment ne prête guère à l'erreur : la présence de pus dans le méat moyen, la diaphanoscopie montrera un sinus s'éclairant mal, notion que confirmera la radiographie.

La sinusite sphénoïdale, pourrait être plus facilement confondue. En effet, la rhinoscopie postérieure permet de voir un écoulement purulent plus ou moins abondant qui, en séchant occasionne des renacements. Mais après détersion de cet agglomérat purulent, on voit une muqueuse rouge, hypertrophiée mais vierge de fausse membrane. De plus, les malades présentent des signes fonctionnels nets : ils souffrent d'une céphalée continue, douleur paroxystique, souvent rétro-orbitaire avec irradiations à la nuque et à la mastoïde qui sont difficilement comparables à celles de ces diphtéries frustes du cavum.

c) La syphilis se cantonne rarement au pharynx rétro-nasal et les accidents secondaires ne peuvent prêter à confusion.

Mais la gomme peut siéger à la paroi postérieure du pharynx. C'est une ulcération à bords rouges, taillée à pic dont le contour surplombe un fond bourbillonneux. Le voile perd sa mobilité et peut même se perforer, la luette s'hypertrophie. Les lésions sont assez étendues et ne peuvent guère abuser.

De plus, la notion antérieure de chancre permet d'éliminer cette affection.

De même, pour le syphilome diffus où les lésions sont multiples : il y a des gommès en formation à côté d'ulcérations ou même de cicatrices fibreuses accompagnées de lésions nasales, linguales, laryngées.

2^o *Larynx*

Quant au larynx, certaines lésions peuvent prêter plus aisément à confusion : une ulcération à fond grisâtre, par exemple, en imposerait, à un examen superficiel, pour une fausse membrane. Aussi faudra-t-il apporter toute l'attention pour reconnaître ou éliminer la fausse membrane.

a) *Les laryngites aiguës*, bénignes, survenant à l'occasion d'un refroidissement, avec leur début brusque, s'accompagnent d'aphonie ou d'enrouement. Mais la laryngoscopie ne montre qu'une muqueuse congestionnée, rouge, avec une certaine parésie des cordes vocales, et l'exsudat plus ou moins abondant ne peut être comparé à une fausse-membrane. L'évolution de la maladie est rapide et ne durant que quelques jours, permet de l'éliminer.

b) *La laryngite ulcéro-membraneuse* qui est au larynx ce que l'angine de Vincent est à l'amygdale, peut être d'un diagnostic plus délicat.

En effet, la laryngoscopie montre sur l'épiglotte et dans le vestibule, des ulcérations recouvertes d'un *exsudat diphtéroïde*. Mais l'examen bactériologique va trancher la question : on trouve le bacille de Vincent.

De plus, l'intensité des phénomènes généraux, une expectoration fétide formée de débris sanieux et sphacelés, lèvera les doutes.

c) *L'herpès du larynx.*

L'examen laryngoscopique montre un certain nombre de vésicules sur les aryténoïdes et l'épiglotte, qui, de prime

abord, pourraient en imposer pour une fausse-membrane surtout si elles sont confluentes en ce point. Mais la localisation de cette affection n'occupe pas que le larynx ; en effet, on verra les mêmes vésicules à la commissure des lèvres, dans la bouche et sur le voile du palais.

De plus, l'intensité des signes généraux : fièvre, courbature, et la rétrocession rapide de tous ces phénomènes (2 à 3 jours) ont tôt fait d'éclairer le spécialiste.

d) La syphilis

Le chancre laryngé est une rareté.

Au stade secondaire, les plaques muqueuses affectent, lorsqu'elles se localisent au niveau du larynx l'aspect de petites taches rouges et saillantes. Sur les cordes vocales, elles ont une physionomie assez spéciale : elles sont grisâtres, *diphthéroïdes*, entourées d'un liseré rouge et le plus souvent symétriques.

Les lésions s'observent aussi au pharynx ; leur multiplicité, l'absence de phénomènes généraux, comme aussi l'aspect des lésions : taches rouges disséminées sur la muqueuse et lésions des cordes vocales, ne peuvent longtemps prêter à confusion. Le Wassermann est positif.

A la période tertiaire l'aspect est différent, et même la forme ulcérée, à fond bourbillonneux se différenciera. L'intensité des signes fonctionnels : grosse dysphagie ; les antécédents du malade, qui seront minutieusement recherchés ; et l'épreuve du traitement sont autant de signes capables de faire reconnaître l'affection.

e) Dans la tuberculose du larynx au stade ulcéreux, on peut voir des ulcérations recouvertes d'un muco-pus qui attire l'attention.

Mais, après détersion de ce muco-pus, on aperçoit une ulcération à bords peu saillants, à fond pâle et une muqueuse avoisinante œdématiée.

L'état général, les antécédents, l'examen des poumons aideront au diagnostic.

Mais il faut savoir que l'association diphtérie et tuberculose laryngée est possible.

Il est alors difficile de faire la part des lésions.

C'est ce que nous avons rencontré chez la malade de l'observation II. La nature diphtérique de son affection n'était pas douteuse puisqu'on avait trouvé une fausse-membrane ; que l'examen bactériologique était positif ; et que le traitement sérothérapique avait nettoyé complètement la région.

Cependant, quelque temps après, un enrrouement persistant rendit nécessaire de nouveaux examens qui firent découvrir un épaissement suspect d'une corde vocale.

La biopsie révéla une tuberculose du larynx.

B. *Diagnostic bactériologique.*

L'examen clinique de ces formes de diphtéries frustes et cachées, à symptomatologie banale a fourni de puissants arguments en faveur de sa nature.

Mais, seules, les recherches de laboratoire en fourniront la certitude.

Pour illustrer ces faits, nous citerons un cas que nous venons de rencontrer dans le service de notre Maître Ramadier à la Pitié.

Une femme âgée de 34 ans présentait depuis une quin-

zaine de jours des symptômes banaux de sinusite, de rhinite, avec état fébrile 37°5-38 qui auraient dû céder sous l'influence du traitement habituel : désinfectants du nez (inhalations, gargarismes) ; et nous pensons aussitôt à une forme de ces diphtéries frustes et larvées dont nous connaissons bien les modalités. A l'examen rhinoscopique, nous avons la chance d'apercevoir une superbe fausse-membrane coiffant le toit du cavum, nous en prélevons une partie, et à notre grande surprise, le laboratoire nous envoie une réponse négative.

Le bacille de Loeffler peut être mis en évidence par l'examen direct avec la coloration de Gram : cette méthode est à rejeter car dans la moitié des cas de diphtérie, l'examen direct est négatif ; on doit donc ne pas s'y fier.

La méthode des cultures donne des renseignements autrement précis.

Elle comporte :

Le prélèvement ;

L'ensemencement ;

La recherche et l'identification du bacille.

a) *Pour le prélèvement*, le mieux est de le faire avec un fil de platine terminé en spatule. Ces faits sont connus nous n'y insisterons pas ; de même sur les lieux de prélèvement bien étudiés par Aviragnet, Weill-Hallé et P.-L. Marie.

Nous ne préciserons qu'un point : c'est qu'en cas de fausse membrane du cavum rétro-nasal, visible seulement par la rhinoscopie postérieure, le mieux est de

prélever l'enduit mucopurulent qui cache la fausse membrane et de tâcher d'obtenir un léger fragment de cette fausse membrane.

Le moyen le plus commode est d'employer une pince à végétations pour enfant, qui a une courbure suffisante pour passer facilement derrière la luette et remonter dans le cavum. On peut aussi donner au fil de platine une courbure adéquate, pour passer facilement.

b) Pour l'ensemencement.

Le milieu de choix pour l'ensemencement est le sérum de sang de bœuf coagulé. Cet ensemencement se fait sur trois tubes de sérum sans recharger le fil.

Après un séjour à l'étude de 18 à 24 heures à la température de 37°, les tubes sont examinés au bout de ce laps de temps.

Il est des cas où la culture peut être plus lente et demander 48 heures. Donc on ne donnera pas de réponse négative avant 48 heures.

c). Recherche et identification du bacille¹.

Le bacille de Loeffler est un bâtonnet immobile rectiligne ou légèrement incurvé, présentant souvent des extrémités plus grosses que le centre, en massue, en haltère. Selon la longueur qui est variable, on distingue 3 variétés :

Les *bacilles longs* ayant plus de 4 à 5 μ enchevêtrés et imbriqués en broussaille.

Les *bacilles moyens* de 3 à 4 μ de long, tantôt disposés en chainettes, en accent circonflexe, en palissade.

1. Voir Précis de Pathologie médicale (Masson, 1926), T. I^{er}, Bezançon et Philibert, Diphtérie, p. 322.

Les *bacilles courts*, en moyenne 2 μ . de long, d'aspect cocobacillaire, disposés d'ordinaire en palissade.

Le bacille diphtérique se colore par la méthode de Gram, mais il ne faut pas pousser trop loin la décoloration par l'alcool absolu, car si on examine des colonies vieilles de plusieurs jours, le bacille apparaît granuleux.

Les colorations par le bleu de méthylène potassique permettent de décèler la présence de « granulations métachromatiques » ou corpuscules polaires d'Ernst-Neisser.

Ces granulations colorées en violet rouge et non en bleu, comme le corps du bacille, sont au nombre de deux, une à chaque extrémité et se rencontrent sur les bacilles virulents et manquent sur les bacilles pseudo-diphtériques.

Le milieu d'élection pour la culture du bacille est le sérum de bœuf coagulé.

Sur ce milieu une parcelle de fausse membrane, donne en 24 heures des colonies de couleur blanc grisâtre, légèrement saillantes, papuleuses.

Le bacille une fois isolé, se développe abondamment sur bouillon en donnant lieu à la formation d'un voile plus ou moins épais.

Le bacille fait fermenter le glucose ce que ne fait pas le bacille pseudo-diphtérique. Il est anaérobie facultatif, il se développe dans toute la hauteur d'un tube de gélose profonde alors que le bacille pseudo-diphtérique d'Hofmann strictement aérobie, ne se développe qu'en surface.

Sa vitalité est extrême dans les fausses-membranes desséchées et mises à l'abri de la lumière (plus de 18 mois,

obs. de Roux et Yersin), notion expliquant la transmission indirecte de la diphtérie par vêtements, linge, etc...

La virulence du bacille est très variable. La dose de culture provenant de souches différentes peut tuer le cobaye en 24 heures ou en 8 à 10 jours ou même ne déterminer qu'un simple œdème local.

Dans le croup en particulier, on peut trouver des bacilles courts et même à côté de quelques colonies de bacilles diphtériques de plus nombreuses colonies de bacilles pseudo-diphtériques.

Le développement du bacille diphtérique dans le bouillon s'accompagne de la formation d'une toxine découverte par Roux et Yersin (1884) à laquelle sont dûs la plupart des symptômes de la diphtérie expérimentale.

Tous les bacilles ne sont pas également toxiques (Nicholle et Loiseau).

Le maximum de toxicité est atteint du 5^e au 7^e jour. Pour isoler la toxine il suffit de filtrer la culture sur bougie chamberland, le bacille restant sur le filtre, le bouillon renferme la toxine qui est très sensible à la lumière et à la chaleur.

La toxine diphtérique, comme les diastases, agit à dose infinitésimale : 1/500 de cc. de bouillon contenant la toxine est capable de tuer le cobaye.

Inoculée aux animaux, la toxine diphtérique détermine les mêmes lésions que celles observées après injection de bacilles très toxiques : fausse-membranes sur les muqueuses, paralysie, intoxication.

CHAPITRE IV

1. TRAITEMENT

Le traitement de ces formes de l'adulte nécessite comme pour toute diphtérie, l'emploi du sérum antidiphtérique. Le vieux précepte : « Frapper vite, fort et longtemps » reste vrai dans ces cas.

Bien qu'on utilise encore le sérum antidiphtérique ordinaire, on a tendance à l'heure actuelle à se servir surtout du sérum antidiphtérique purifié.

Délivré par l'Institut Pasteur en ampoules de 1000 unités antitoxiques (2 à 3 cc.) et en ampoules de 5000 unités (10 cc.) il est en même temps concentré et théoriquement deux fois plus actif que le sérum ordinaire (10 cc. de sérum ordinaire contiennent 2.500 unités).

La dose de 1.000 unités est réservée à la sérothérapie préventive. La dose de 5.000 à la sérothérapie curative. On a moins de réactions sériques avec le sérum purifié.

Le praticien, dans son traitement sérothérapique sera guidé par ces considérations :

1. *Agir vite*, et dans certains cas, ne pas attendre la réponse du laboratoire, commencer aussitôt.

2. *Employer des doses toujours suffisantes.*

Il vaut mieux employer des doses trop élevées que des

doses insuffisantes, car, il est bien évident que les accidents sériques si redoutés sont moins à craindre que les complications qui pourraient survenir si les doses prescrites n'étaient pas suffisantes.

3. On doit répéter les injections *tant qu'il subsiste encore des fausses membranes*.

La méthode de l'injection unique massive soutenue par Weill-Hallé a été abandonnée.

La voie d'introduction la plus recommandée est la voie sous-cutanée (faite sous la peau de l'abdomen ou de la cuisse), ainsi que la voie intra-musculaire (dans les muscles de la fesse); on peut associer ces deux modes de traitement pour les séries d'injections répétées souvent.

Dans certains cas graves, tardivement traités et nécessitant une action rapide, on pourra avoir recours à la voie intra-veineuse; mais il faut se rappeler qu'elle expose à des accidents graves. C'est une voie *d'exception* qui comporte des précautions: dilution du sérum dans le double ou le triple d'eau physiologique, chauffage à 38° et pousser l'injection très lentement.

La voie intra-rachidienne (recommandée par F. Ramond) n'est pas rentrée dans la pratique courante parce qu'elle expose aux mêmes dangers.

En résumé, dans les formes que nous rapportons (formes bénignes) on emploie quotidiennement en moyenne environ 80 cc. (20.000 unités) de sérum ordinaire, jusqu'à nettoyage complet du cavum de toute fausse membrane. Dans les formes plus sérieuses, on peut injecter quotidiennement 100 à 200 cc. de sérum en 2 injections (une le matin, une le soir) jusqu'à atteindre la dose de 1.000 cc. dans les 10 premiers jours.

Dans le cas plus sérieux de Zoeller cet auteur n'a pas hésité à faire, dans une première période, 520 cc. de sérum durant six jours au rythme de deux injections quotidiennes, et dans une deuxième période, 470 cc. en neuf jours malgré des accidents sériques assez intenses.

Le danger des accidents sériques si l'on intervenait trop fort, n'est pas à mettre en balance avec celui des complications possibles si l'on intervenait d'une façon trop timorée.

Enfin, dans certaines formes localisées au larynx de l'adulte, il peut être très utile de faire un traitement complémentaire par le badigeonnage *in situ* de sérum antidiphthérique.

Nous ne ferons que signaler la complication éventuelle du traitement sérothérapique : les accidents sériques. Ils sont connus, et n'entrent pas dans le cadre que nous nous sommes imposés.

2. IMMUNITÉ ET RÉACTION DE SCHICK

Tout individu n'est pas apte à contracter la diphtérie. L'action du bacille sur l'organisme est nécessaire pour que la maladie se développe. Mais cette condition n'est pas suffisante, il faut encore une réceptivité particulière du sujet.

Il y a l'immunité locale due à l'intégrité des muqueuses (exemple classique de Trousseau et Péter qui se badigeonnent la gorge de fausses membranes et ne contractent pas la maladie) ; par contre les sujets présentant une lésion locale de la muqueuse peuvent contracter la diphtérie. Mais, seule, la notion de l'immunité générale est

capable d'expliquer tous les cas : aussi s'est-on ingénié à mettre en évidence la présence d'une antitoxine naturelle. Le premier, Abel (1894) montre que le sang de sujets n'ayant pas eu la diphtérie pouvait protéger le cobaye contre les doses mortelles de bacille ou de toxine. Wassermann, Orlowki et Loos, Fischl et Wimschheim Schmid et Pflanz, et surtout Marx (1904) démontrent par leurs travaux la réalité de cette conception.

Mais c'est à Schick (1911-1912) d'avoir eu le grand mérite de mettre au point un procédé pratique.

La réaction de Schick consiste à injecter dans le derme du sujet à examiner une solution très diluée de toxine diphtérique. Quand il se produit au point injecté une rougeur à caractère déterminé, la réaction est dite *positive*, quand il ne se produit rien la réaction est dite *négative*. La réaction positive signifie que le sujet est réceptif à la diphtérie. La réaction négative veut dire au contraire qu'il est immunisé.

Nous ne reviendrons pas sur la technique primitive de Schick. Mais nous ne ferons que signaler que la pratique de cette réaction a été gênée au début par l'apparition de fausses réactions, réactions protéiniques (dus à une hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis des substances albuminoïdes).

C'est à Park et Zingher que revient le mérite d'avoir précisé les caractères de ces fausses réactions qui se voient surtout chez l'adulte et l'enfant de plus de huit ans.

« La vraie réaction consiste en une rougeur vive, à contours nets, des dimensions d'une pièce de cinquante

« centimes à une pièce de 2 francs ; elle s'accompagne
« d'une légère infiltration centrale et parfois d'un halo
« rosé à la périphérie.

« Plus significatifs encore sont les caractères évolutifs ;
« la réaction n'apparaît qu'au bout de 24 à 48 heures ;
« elle atteint son maximum au 4^e jour, persiste une
« dizaine de jours et s'efface progressivement en donnant
« une desquamation puis une pigmentation qui peut sus-
« sister plusieurs mois.

« La *fausse réaction* est une rougeur à limites peu pré-
« cises ou au contraire étalée sur plusieurs centimètres,
« mais souvent papuleuse. Surtout elle apparaît *dans*
« *les heures qui suivent l'injection*, s'accuse surtout vers
« la 24^e ou 48^e heure, elle disparaît du troisième au
« quatrième jour, sans laisser de trace, sans donner lieu
« à *aucune desquamation*, ni à *aucune pigmentation* ».

Dans la technique employée actuellement (Lereboullet P.-L. Marie, Joannon), on emploie une solution de toxine très diluée au 1 / 750^{me}. On utilise deux solutions de toxine, l'une non chauffée, l'autre chauffée au bain-marie à 75° pendant cinq minutes, la toxine est détruite par la chaleur, elle sera utilisée comme témoin pour le diagnostic des fausses réactions.

On pratique deux injections intradermiques à la face antérieure de l'avant bras. On injecte à l'avant bras droit la toxine non chauffée, à l'avant-bras gauche la toxine chauffée.

La lecture des résultats de la réaction est faite au bout de 48 heures.

Les vraies réactions sont unilatérales (droites) tardives et durables.

Les fausses réactions sont bilatérales précoces éphémères.

Trois cas sont possibles.

1^o Il y a une réaction à droite (toxine non chauffée) rien à gauche (toxine chauffée); la réaction est positive.

2^o Il n'y a aucune réaction ni à droite, ni à gauche; la réaction est négative.

3^o Il y a une réaction bilatérale.

Ce peut être une fausse réaction masquant une vraie. Il faudra donc attendre 4 jours (si c'est une fausse réaction, elle aura disparu) pour faire la lecture : si on a une réaction à droite, nette ou simplement plus marquée qu'à gauche, la réaction est *positive*. Si on a aucune réaction, nulle ou à peine marquée des 2 cotés, la réaction est *négative*.

On conclut de ces réactions qu'un sujet à Schick négatif conserve un Schick négatif et ne contracte pas la diphtérie.

Un sujet à Schick positif est au contraire exposé à la maladie tant que la réaction est positive.

Nous laisserons de côté les statistiques de la réaction de Schick chez l'enfant. Nous dirons qu'elle est de 10 à 12 % chez l'adulte de 20 à 40 ans. Chiffre qui montre que quoique bien moins fréquente, elle n'est pas négligeable.

L'influence des divers milieux sociaux est à considérer. Plus un milieu est surpeuplé, plus il contient de sujets réfractaires. La réaction de Schick permet chez les

malades atteints de diphtérie, de voir que le sujet non encore traité par le sérum est réceptif (réaction positive). Après injection de 1.000 unités antitoxiques, la réaction est négative pendant 21 jours ; c'est l'immunisation passive conférée par le sérum ; puis la réaction redevient positive. Après une atteinte de diphtérie, l'immunité ne s'établit pas toujours, ou s'établit au bout d'un temps plus ou moins long (4 mois). Cette absence d'immunité explique la possibilité de rechute ou de récédive.

De nombreuses observations ont été prises sur la réaction de Schick en milieu scolaire et en milieu hospitalier. Il sortirait du cadre que nous nous sommes imposé de les reproduire ici.

Qu'on nous permette seulement de dire que les recherches entreprises par Lereboullet et Joannon se superposent à celles de Dudley et montrent que l'état réfractaire peut être obtenu par la vie en commun, et qu'il se forme ainsi une immunisation spontanée occulte sur laquelle nous insisterons un peu plus loin. Pour distinguer les individus à Schick positif (c'est-à-dire qui peuvent contracter la maladie), Zoeller fait intervenir la notion d'allergie diphtérique.

Au cours de ses premières vaccinations par l'anatoxine de Ramon. Zoeller remarque chez certains sujets qu'ils présentaient une réaction locale. Pour préciser ses caractères, Zoeller eut l'idée d'utiliser l'intradermo réaction à la toxine diluée. On pratique dans la peau de l'avant bras une injection intra-dermique de 2/10 de cm³ d'anatoxine diluée au 1/100^{me} dans

l'eau physiologique. La réaction se traduit par une rougeur diffuse avec infiltration des tissus, 24 heures après l'injection. C'est l'anatoxi-réaction de Zoeller.

Sur deux sujets réceptifs (Schick positif) 2 cas peuvent se présenter, l'un n'a jamais rencontré le bacille diphtérique, il est neuf à l'égard de la toxo-infection diphtérique. Il a une anatoxi-réaction négative. L'autre au contraire a rencontré la bacille diphtérique, il est sensibilisé aux protéines diphtériques, il a une anatoxi-réaction positive.

Le contact d'un sujet neuf avec le bacille diphtérique détermine non seulement l'hypersensibilité protéinique. Il provoque aussi un début d'immunité. C'est cet état spécial : hypersensibilité d'une part et immunité relative d'autre part, que Zoeller appelle « Allergie diphtérique ». Le sujet allergique a donc une anatoxi-réaction positive.

Chez les sujets atteints de diphtérie fruste, l'anatoxi-réaction positive serait précoce fréquente et intense.

Ce sont des sujets allergiques qu'une atteinte antérieure minime sensibilise à l'égard des protéines microbiennes et protège contre l'évolution d'une diphtérie grave.

Cette conception a été discutée par Darré, Loiseau, Lafaille, comme étant trop schématique et ne rendant pas compte de tous les faits observés. Mais ne semble-t-elle pas séduisante pour expliquer les formes torpides et frustes de l'adulte ?

Nous allons envisager maintenant la question d'ensemble de l'immunité naturelle contre la diphtérie.

Nous ne ferons que citer l'immunité héréditaire et transitoire de la 1^{re} année, transmise par la mère.

Si le nourrisson est né d'une mère réfractaire, il possède une forte immunité qui décroît dans les mois suivants, pour être nulle à 6 mois. S'il est né d'une mère réceptive, il est réceptif.

Au delà de la 1^{re} année et au fur et à mesure que l'enfant grandit, l'immunité va s'acquérir à la faveur des rencontres du bacille avec l'organisme, et plus l'enfant est grand, plus il faudra une forte dose infectante pour déterminer l'affection.

Après ces considérations nous comprenons parfaitement ce que le cas du Colonel de notre observation V (observation de Zoeller) contractant si tardivement la diphtérie est curieux.

« Pourquoi, dit Zoeller, l'immunisation spontanée n'avait-elle pas mis ce sujet à l'abri depuis longtemps des atteintes du bacille de Loeffler ?

« Il ne s'agit pas d'un rural que son genre de vie aurait écarté des risques de contamination mais d'un sujet qui a vécu dans les écoles, dans les villes, dans les collectivités. où l'antigène diphtérique est répandu à profusion. L'atteinte présentée par le malade n'est pas une diphtérie de ces bénignes qui disparaissent en 48 heures, ce fut une atteinte sérieuse, suivie de phénomènes parétiques. »

« Il nous est arrivé de noter des réactions de Schick positives chez des sujets qui, du fait de leur âge et de leur profession, auraient dû, semble-t-il, acquérir depuis longtemps l'immunité. Tel, par exemple, un confrère bactériologue et médecin traitant d'un service de contagieux, qui avait gardé à l'âge de quarante cinq

ans une réaction de Schick positive ! Parmi nos stagiaires du Val-de-Grâce, un certain nombre ont fait des séjours plus ou moins prolongés dans des services de contagieux sans contracter la maladie et sans acquérir l'immunité.

« L'exemple suivant est particulièrement typique. Il s'agit d'un sujet qui a vécu depuis son enfance dans des groupements où il semble que les occasions des'immuniser n'aient pas dû lui manquer. De 1902 à 1913, il fut élevé dans une caserne de gendarmerie, de 1913 à 1920, il fut interne au Lycée de Tunis, de 1920 à 1924, il est maître répétiteur au Lycée de Toulouse, chargé en particulier de la surveillance des dortoirs.»

« De 1924 à 1926, il est élève à l'école de Lyon. En 1927, il est affecté à l'Hôpital Militaire de Toulouse au service des contagieux, et au laboratoire de bactériologie. Il a fait des angines fréquentes, il n'a jamais eu la diphtérie. A 25 ans, il avait gardé une réaction de Schick positive. Pour confirmer le résultat de la réaction de Schick, nous avons demandé à M. Ramon, de rechercher l'antitoxine diphtérique dans son sérum sanguin, elle manquait. Il était donc bien réceptif.¹ ».

3. PROPHYLAXIE

Les considérations sur la question si importante de la prophylaxie de la diphtérie, n'intéressent pas seulement l'hygiéniste. Le spécialiste, dans sa pratique médicale, aura certainement l'occasion de les appliquer ;

1. Voir « Laryngite diphtérique de l'adulte. Les Caprices de l'Immunsation occulte » par M. Ch-Zoeller in Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 8 mars 1928.

elles ne doivent pas lui être étrangères. C'est à ce titre que nous nous sommes permis d'en résumer les grandes lignes.

En dehors des mesures prophylactiques d'ordre général à employer contre la diphtérie, qui sont celles de toute maladie infectieuse, il est des mesures spéciales de prophylaxie contre la diphtérie qui résultent de la « longue vitalité du bacille » même en dehors de l'organisme; mais surtout de la longue persistance du bacille dans l'organisme après une atteinte, même légère (souvent des mois).

La « contagiosité des anciens diphtériques » doit être très à craindre. Les épidémies dues aux convalescents ne sont pas rares. (Cas de Courcoux, qui rapporte il y a quelques années, le fait qu'un malade, quinze mois après sa diphtérie, était contagieux pour son entourage.

Enfin il est « les porteurs de germes sains » mais contagionnant plus rarement leur entourage car les bacilles qu'ils véhiculent ne seraient pas toujours virulents (statistique de Mac-Guthrie et Marschall : 82 % des bacilles des porteurs de germes sains, sont inoffensifs pour le cobaye).

En pratique, tout porteur de germe doit être isolé jusqu'à constatation de la non virulence des germes.

Enfin, la réaction de Schick est précieuse au point de vue prophylactique, c'est une réaction de dépistage. Elle montre les individus qui sont réceptifs (Schick positif) et qu'il faudra immuniser.

Mais il faut aussi se méfier des Schick négatifs qui peuvent être contagieux, pour leur entourage, tout en étant immunisés pour eux-mêmes.

La prophylaxie de la diphtérie comprend donc :

1° *L'isolement des porteurs.*

a) Du malade, le plus contagieux.

On isole le malade jusqu'à ce que deuxensemencements faits chacun à 8 jours d'intervalle, n'aient pas montré la disparition des germes, non seulement au niveau de la gorge et du nez, mais du rhino-pharynx.

b) Des porteurs sains.

Cet isolement est plus délicat à réaliser en pratique et demande un examen bactériologique minutieux. On devrait pratiquer chez de tels sujets la recherche de la virulence sur le cobaye. Mais cette méthode qui donne des renseignements précieux, est inapplicable en cas d'épidémie et a un inconvénient : elle nécessite d'avoir le cobaye, et la réponse demande 8 jours.

2° *Et leur désinfection :*

Cette désinfection est bien difficile : témoin, la multiplicité des antiseptiques employés :

Gargarismes à l'eau oxygénée.

Liqueur de Labarraque à 50 pour 1.000.

Inhalations d'iode et de gaïacol (Vincent et Belot).

Fumigations de formaldéhyde (solution à 1/4 à 1 % de la solution usuelle à 4 %) répétées 3 à 4 fois par jour après les repas.

Seringuage du nez et de la gorge à l'eau oxygénée, à l'iode iodurée diluée à 2,5 à 3 % (2 à 3 fois par jour (Lomry).

L'application locale de sérum antidiphtérique.

Dujaric de la Rivière, emploie avec succès l'air chaud. Une ou plusieurs séances par jour, de 10 à 15 minutes

chacune. Après 3 à 5 séances (15 au maximum) la stérilisation serait obtenue. Quand la persistance des germes tient à des lésions locales pharyngées (polypes, végétations), le traitement chirurgical préalable, dans bien des cas, permettra au traitement d'être plus efficace.

Depuis quelque temps, en oto-rhino-laryngologie, on se sert beaucoup de diathermie. N'y-a-t-il pas lieu de croire que ce moyen physique pourrait avoir une certaine indication dans ces cas ?

3. *La prophylaxie d'urgence* proprement dite, est réalisée par la sérothérapie préventive ; on fait une injection sous-cutanée ou intra-musculaire de 1.000 unités (ampoules de 2 cc.) de sérum purifié. Le sujet est ainsi immunisé pour 25 jours.

Cette immunité temporaire d'urgence n'était pas le rêve, c'est pourquoi on a pensé à la vaccination antidiphthérique qui permettrait une immunité durable. C'est à Ramon qu'en revient le grand mérite par sa découverte de l'anatoxine (1924). Nous n'avons pas ici à parler des travaux qui ont permis à cet auteur sa belle découverte ni sa préparation. Nous nous contenterons de nous placer sur le terrain pratique.

La valeur prophylactique de l'anatoxine ou vaccin antidiphthérique (terme de l'Institut Pasteur) est évidente par la réaction de Schick. Les Schick positifs sont rendus négatifs par l'injection de vaccin antidiphthérique.

Une seule injection de vaccin est insuffisante pour obtenir l'immunité : 37 % ou même 10 % suivant les auteurs sont immunisés.

Avec deux injections on obtient 80 %.

Enfin avec trois injections on obtient 98 % et même 100 %.

Le temps nécessaire à l'établissement de l'immunité varie de 4 à 7 semaines. Et sa durée est encore difficile à établir actuellement.

Disons simplement que sur dix-sept enfants à Schick positif, l'immunité obtenue après deux injections d'anatoxine de 0 cc. 5 et 1 cc., persiste chez tous après 12, 19, 23 et 24 mois.

Seul l'avenir pourra nous dire si l'immunité dure quelques années ou est définitive.

En pratique, la vaccination se fait, quelque soit l'âge, au moyen de trois injections sous-cutanées (de préférence à l'épaule, dans la fosse sous-épineuse).

1^{re} injection : 0 cc. 5 de vaccin.

2^e injection : 1 cc. de vaccin 3 semaines après la première.

3^e injection : 1 cc. 5 de vaccin 15 jours après la deuxième.

Cette technique donne une immunité après 4 à 5 semaines chez 98 à 100 pour 100 des sujets.

Ce vaccin est d'une innocuité parfaite.

Il peut donner cependant des réactions locales : simple rougeur au point d'injection qui disparaît en 24-48 heures ; légère réaction générale, caractérisée par une élévation thermique (38°5, 39°) qui dure 48 heures. Ces réactions apparaissent chez 30 % des sujets ; d'autres, plus fortes (chez 10 à 15 %) et plus volontiers chez l'adulte et le grand enfant.

Nous allons préciser en pratique l'emploi du sérum antidiphthérique au point de vue prophylactique et du vaccin.

Le vaccin, donne une immunité lente à se produire mais durable.

Le sérum donne une immunité qui s'établit en quelques heures mais transitoire : 1.000 unités anti-toxiques de sérum donnent l'immunité au bout de 12 à 24 heures mais elle disparaît entre le 20^e et le 25^e jour.

En résumé : *Sérum* pour la prophylaxie d'urgence. *Vaccin* pour la prophylaxie à plus longue échéance mais durable.

Ramon et Zoeller ont pratiqué l'immunisation par voie nasale et ils ont été suivis par Lesné, Marquezy, Lemaire et Montmignault.

En instillant trois gouttes de sérum dans chaque narine pendant 8 jours, repos 8 jours, et reprise pendant 8 jours, l'immunité serait obtenue 50 jours après la 1^{re} instillation.

Ce procédé peut être utilisé chez l'adulte.

Le temps montrera si cette vaccination si pratique sera aussi efficace que celle obtenue par voie sous-cutanée ¹.

1. Nous nous sommes inspiré pour la rédaction de ce chapitre (traitement, immunité et prophylaxie) du *Manuel clinique et thérapeutique de la diphthérie* de P. Lereboullet et G. Boulanger-Pilet.

CONCLUSIONS

1. A côté des angines diphtériques, facilement décelables et purement médicales, il existe, *surtout chez l'adulte* des diphtéries qu'il importe de dépister : Ce sont les formes du spécialiste : elles sont rhino-pharyngées (cavum) et laryngées.

2. Ces localisations donnent des symptômes fonctionnels sans aucune individualité clinique, tels que rhino-pharyngite, dysphonie, pharyngite.

3. Le spécialiste doit, en présence d'une rhino-pharyngite ou d'une laryngite qui n'ont pas fait leur preuve et qui traînent depuis quelque temps, rechercher la fausse membrane et faire un prélèvement en vue de l'examen bactériologique.

4. La rhinoscopie postérieure permettra le plus souvent de dépister la fausse-membrane du cavum rétro-nasal dans ces formes.

5. La diphtérie de l'adulte, sans angine, n'a pas tendance à l'extension. Elle s'accompagne assez souvent de paralysie vélo-palatine (du fait de l'absence de traitement parce que ces formes sont méconnues).

6. L'immunité, habituelle chez l'adulte des villes, peut manquer quelquefois. Elle permet d'expliquer les formes torpides relativement bénignes que nous avons envisagées.

7. Les malades à diphtérie cachée sont des sujets dangereux : ils sont contagieux pour leur entourage.

Plus dangereux que les angineux qui sont isolés et traités aussitôt.

Plus dangereux que les « porteurs de germes sains » dont les bacilles ne seraient que peu virulents.

8. La Réaction de Schick doit entrer dans la pratique courante pour l'adulte.

Positive : Elle indique les sujets réceptifs, donc devant être immunisés.

Négative : Elle permet dans les cas douteux, quand la — preuve bactériologique n'est pas faite, de s'abstenir temporairement du traitement sérothérapique.

9. Du Schick découle donc le traitement prophylactique s'appliquant aussi bien à l'adulte qu'à l'enfant.

Il comprend : en cas d'urgence *le sérum* conférant une immunité rapide, mais temporaire.

Dans les autres cas, l'*Anatoxine de Ramon* conférant une immunité longue à acquérir, mais durable.

10. Le traitement curatif applicable à ces diphtéries frustes est le sérum antidiphtérique, en observant la vieille formule « *frapper vite, fort et longtemps* ».

11. La vaccination par instillations nasales de sérum est, nous le croyons, une forme prophylactique à propager chez l'adulte, de par sa facilité et son peu de réaction. Sur son efficacité véritable l'avenir seul pourra nous répondre.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la Thèse,
LEMAITRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHAMBAULT. — « Croup » (*Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, t. XXIII, 1879).
- AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ, P.-L. MARIE. — « Prophylaxie de la diphtérie, les méthodes et leurs applications » (*L'Hôpital*, juin 1921).
- BABONNEIX. — « Pathogénie des paralysies diphtériques tardives », (*Soc. Med. des Hôp.*, avril 1921).
- BAFFO (S.). — « Sopra un caso di difterite larinquea a reptizione » (*Studium* 17, avril 1927).
- BAGOT. — *La sérothérapie intensive dans le traitement et la prévention des paralysies diphtériques*, Thèse, Paris, 1925.
- BEARE (F.). — Series of cases resembling laryngical diphteria » (*M.S., Australia* I, oct. 1931).
- BENSON (W.-T.). — *Direct Laryngoscopy and inspiration in laryngical diphteria* (*Lancet*, 2, octobre 1931).
- BEZANÇON ET PHILIBERT. — « Diphtérie (in *Précis de Pathologie Médicale*, Masson, 1926).
- BLACHER (W.). — « Prévention and traitement of diphteria croup », *Deuts-Med. Wchnsch*, 52, nov. 1928).
- BOECKEL. — « La prophylaxie de la diphtérie aux États-Unis (Société des Nations, Genève 1924). Bibliographie de tous les travaux américains.
- BOKAY (J.). — Rhinite diphtérique (*Verhandl. d. ungar ärztl. gesellsch*, 1930).
- BRETONNEAU. — *Des inflammations spéciales du Tissu muqueux et en particulier de la diphtérie*, Paris, 1926.
- CADET DE GASSICOURT. — *Traité clinique des Maladies d'enfants* (t. VI, 1884).
- DARRÉ, LOISEAU ET LAFAILLE. — « De l'immunisation anti diphtérique par l'anatoxine diphtérique » (*Soc. méd. des Hôp.*, mai 1924).
- DUDLEY. — « *British J. Exper. Path.* 3204 (1922) », *Medical Research Council*, n° 75, mars 1923 et *Bulletin de l'Office internationale d'Hygiène* n° 5, mai 1924.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — « Traitement des porteurs de germes », (*Journ. Méd. franc.*, oct. 1921).
- DEBERD-LAVERGNOLLE-MAZEYRIE. — « Un cas atypique de croup trachéal d'emblée » (*Annales d'oto-laryngologie* 1932 n° 7).

- ESCAT. — « Traité des maladies du pharynx », *Technique oto-rhino laryngologique*, 1911, 2^e édition.
- FASSEUILLES (Ch.). — *De la diphtérie ambulatoire des fosses nasales et du cavum* (Thèse, Paris, 1905).
- GRENET ET DELARUE. — « Remarques sur la sérothérapie antidiphtérique. Action comparée des divers sérum » (*Soc. Med. Hop.*, février 1927).
- HAMBURGER (F.). — « Diphtéria nasal diagnosis » (*Wien Klin. Wochenschrift*, nov. 1930).
- HART (W.-K.). — « Laryngeal diphteria » (*Ann. otol. rhin. et laryng.*, 30 juin 1930).
- HUTINEL ET MARTIN. — « Diphtérie », in *Les Maladies de l'enfant* (t. I^{er}, 1908).
- HUBNER. — « Acute inflammatory edema of larynx : diphteria bacill in some cases » (*Ztschr. f. Hals. Nasen-u-Ohrenh.*, 25 nov. 1929).
- R. KRIPPENSTEEL. — « Laryngeal Diphteria » (*J. Indiana M.-A.*, 24 mars 1931).
- G. LAURENS-AUBRY-LEMARIEY. — *Précis d'oto-rhino-laryngologie* (Masson 1931).
- DE LAVERGNE. — « Pathogénie des paralysies du voile du palais de nature diphtérique » (*Presse Médicale*, 1921, p. 201).
- P. LEREBoullet. — « L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie » (*Soc. de Path., comparée*, déc. 1924).
- « Les paralysies diphtériques » (*Progrès médical*, oct. 1922).
- Les idées nouvelles sur le traitement et la prophylaxie de la diphtérie » (*Paris-Médical*, oct. 1925).
- Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schich » (*J. méd. franc.*, oct. 1921).
- P. LEREBoullet ET G. BOULANGER-PILET. — *Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie* (1928).
- P. LEREBoullet, BOULANGER-PILET ET LELONG. — *L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie* (XVIII^e Congrès de Médecine de Nancy, 1925).
- P. LEREBoullet ET JOANNON. — « L'immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte » (*Paris médical*, oct.-déc. 1924).
- P. LEREBoullet, LESNÉ, MARTIN, RAMON. — « La Diphtérie » (*Journal méd. franc.*, 1926).
- LESNÉ. — « A propos de la séro-prévention et de la sérothérapie antidiphtérique par l'anatoxine purifiée de l'Institut Pasteur et de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon », *Soc. Med. des Hop.*, avril 1926.
- LESSÉ, MARQUEZY, LEMAIRE ET MONTMIGNAULT. — « De l'immunisation anti-diphtérique par voie nasale chez l'enfant » (*Soc. de Biologie*, mai, 1927).
- MARCHAND. — *L'anatoxi-réaction de Zoeller* (Thèse, Paris, 1925).

- MARFAN. — *Leçons cliniques sur la diphtérie* (Masson, 1905).
— « L'angine pustuleuse » (*Archives de médecine des enfants*, févr. 1924).
- L. MARTIN. — « Immunisation contre la diphtérie par l'anatoxine » (*Acad. de méd.*, avril 1924).
- L. MARTIN ET DARRÉ. — « Traitement de la diphtérie par le sérum anti-diphtérique » (*J. méd. franc.*, janv. 1920).
- P.-L. MARIE. — « La vaccination diphtérique. Bibliographie » (*Presse médicale*, févr. 1925).
- L. MONTCHARMONT. — « A propos de deux cas de laryngite diphtérique de l'adulte » (*Journ. Méd. de Lyon*, juillet 1928).
- MOURE. — *Manuel des maladies des fosses-nasales*.
- NOBÉCOURT. — *Précis de médecine des enfants* (3^e édition, Masson, 1920).
- PARK. — Bibliographie des auteurs américains, in *Boeckel*.
- PÉRIVIER. — *L'Immunisation spontanée occulte contre la diphtérie* (Thèse, Paris, 1925).
- RAMADIER. — « Les sinusites postérieures et leurs complications », Canuit-Welter et Ramadier (*Annales des maladies de l'oreille*, t. I^{er}, 1925).
- RAMON. — « Le sérum antidiphtérique purifié » (*Journ. méd. franc.*, oct. 1926).
— « Sur la toxine et l'anatoxine diphtérique » (*Annales de l'Inst. Past.*, 1924, n^o 1).
- RAMON ET ZOELLER. — « L'immunisation anti-toxique par voie nasale » (*Soc. de Biologie*, mars, 1927).
- F. de P. RIVAS MAZA. — « Un caso de diphteria naso-faringea maligna de forma occulta » (*Revista de Medicina y cirurgica*, Caracas, anno XI, févr. 1927).
- ROLLESTON. — « Laryngeal diphteria in old age », *Brit. M. J.* 1 janv. 1928.
- ROUBINOVITCH, LOISEAU ET LAFAILLE. — « Sur la durée de l'immunité active après vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine » (*Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1926).
- ROUX. — « La sérumthérapie de la diphtérie » (*Bull. méd.*, dé, 1894).
- RUAUT. — « Diphtérie », in *traité des Maladies de l'enfance*, Grancher Comby, Marfan, t. I^{er}, 1897).
- W.-S. THACKER-NEVILLE. — « Primary laryngeal diphteria », (*Brit. M.J.* 2, oct. 1931).
- TROUSSEAU. — *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1828.
- R.-F. VACCAREZZA. — *La diphteria en al adulte sus complicationes*, Buenos-Ayres, 1926.
- VARIOT. — *La diphtérie et la sérothérapie*, Maloine, 1898).
- VINCENT, PILLOD ET ZOELLER. — « Sur la Réaction de Schick » (*Soc. de Biol.*, mars 1922).
- VOLMAT. — « Diphtérie primitive du larynx » (*Revue médical de la Franche Comté*, juillet 1929).
- ZINGHER. — Voir Bibliographie in *Boeckel*.

- ZOELLER. — « Le rôle du terrain dans l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique » (*Soc. méd. des Hôp.*, juin 1925).
- L'intradermo-réaction à l'anatoxine. Notion d'Allergie dans la diphtérie » (*Soc. de Biol.*, juin 1924).
- « La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte » (*Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1924).
- « Laryngite diphtérique de l'adulte. Les caprices de l'immunisation occulte » (*Bulletins et Mém. Soc. Méd. des Hop.*, n. 52)).
- ZOELLER ET RAMON. — « La Rhino vaccination anti-toxique et en particulier anti-diphtérique » (*Acad., de méd.*, juin 1927).

